



Научный центр  
неврологии

# Поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа

К.В. Антонова, к.м.н., О.В. Лагода, к.м.н.

Адрес для переписки: Ксения Валентиновна Антонова, kseniya.antonova@mail.ru

Для цитирования: Антонова К.В., Лагода О.В. Поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 12. С. 22–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-12-22-27

*Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет относятся к числу ведущих медико-социальных проблем. Основным фактором, вызывающим развитие полинейропатии, ангиопатий и поражения головного мозга у пациентов с сахарным диабетом, является хроническая гипергликемия.*

*Диабетическая полинейропатия признана наиболее частым специфическим осложнением сахарного диабета. Ее диагностика при наличии чувствительных, двигательных, когнитивных и речевых нарушений у пациентов с цереброваскулярной патологией может быть затруднена. Современные стратегии лечения диабетической полинейропатии предполагают назначение антиоксидантных препаратов, прежде всего альфа-липоевой кислоты.*

*В статье рассматриваются возможности и перспективы применения альфа-липоевой кислоты при диабетической полинейропатии и цереброваскулярных заболеваниях.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания, диабетическая полинейропатия, антиоксидант, альфа-липоевая кислота

В настоящее время цереброваскулярные нарушения признаны важнейшей причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Они могут быть как острыми (различные типы и подтипы инсульта), так и хроническими [1]. В 2016 г. в России частота диагностирования цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) составила

950,9 на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше. На ишемический инсульт приходилось примерно четверть случаев. Успехи в коррекции таких важных факторов риска развития инсульта, как артериальная гипертензия, курение, были нивелированы вследствие повышения заболеваемости сахарным диабетом (СД). В последние годы распространенность данной пато-

логии среди пациентов с инсультом увеличилась в два раза [2]. В структуре причин смерти больных СД нарушения мозгового кровообращения занимают второе место. Так, на их долю приходится 12,17% случаев [3]. Развитию и течению хронических форм цереброваскулярной патологии у больных СД 2 типа традиционно уделялось меньше внимания, вероятно, ввиду их меньшей драматичности. Известно, что таковые ассоциируются с нарушением когнитивных функций [4]. Когнитивные, речевые, двигательные и чувствительные нарушения у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, способствуют ухудшению гликемического контроля, что в свою очередь приводит к дальнейшему прогрессированию диабетических осложнений. В результате риск развития осложнений со стороны периферической нервной системы увеличивается.

Вовлечение периферической нервной системы в патологический процесс приводит к развитию самого распространенного осложнения СД – диабетической нейропатии. Заболевание встречается у 50% пациентов [5]. При сочетании ЦВЗ и диабетической нейропатии дополнительная симптоматика может наслаиваться. Как следствие, устанавливается неполный диа-



гноз. Согласно последним данным, у 81,1% пациентов безболевая дистальная сенсорная диабетическая нейропатия не диагностируется своевременно [6].

Основным фактором поражения сосудов и нервов при СД является хроническая гипергликемия. Не случайно именно с хронической гипергликемией и образованием конечных продуктов гликирования (КПГ) связывают развитие осложнений СД [7]. В результате неэнзиматического гликирования изменяется структура белка, что в дальнейшем приводит к функциональным нарушениям. Аккумуляция продуктов гликирования также может быть ключевым фактором в формировании эффекта метаболической памяти. Данный процесс зависит от степени и продолжительности гипергликемии [8].

Спровоцированные и/или усугубленные в условиях гипергликемии морфологические и функциональные изменения в сосудах обуславливают развитие церебральной ишемии. Предполагают, что неблагоприятное воздействие гипергликемии реализуется через нарушение функции эндотелия сосудов. Известно, что последний относится к инсулиннезависимым тканям, поэтому он особенно уязвим в условиях гипергликемии и накопления КПГ. При инсулинорезистентности, характерной для СД 2 типа, указанные выше изменения нарастают, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [9] и инициации процессов, лежащих в основе патогенеза как ЦВЗ, так и диабетических микроангиопатий. Клеточный апоптоз, повышение уровня молекул межклеточной адгезии и хроническое сосудистое воспаление способствуют дальнейшему поражению сосудов [10].

Кроме того, при гипергликемии нарушается гемато-энцефалический барьер, в том числе за счет активации матриксной металлопротеиназы [11]. Нервная ткань также является инсулиннезависимой, поэтому в условиях гипергликемии в нейронах существенно возрастает содержание глюкозы, что приводит к запуску патологического процесса [12]. Основными механизмами повреж-

дения периферических нервов в условиях хронического повышения уровня глюкозы в крови признаны активация полиолового пути, накопление КПГ, активация протеинкиназы С, окислительного стресса, продукция провоспалительных цитокинов и дефицит мио-инозитола [13]. КПГ могут индуцировать апоптоз шванновских клеток и высвобождение фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [14, 15]. Кроме того, они способны модифицировать структурные протеины нервных волокон с образованием более ригидных форм, что приводит к нарушению аксонального транспорта и в конечном итоге к нейродегенерации. Нейродегенерация также может быть обусловлена повреждением пери- и эндоневральных сосудов в результате взаимодействия КПГ с эндотелиальными клетками [16]. Таким образом, избыточное образование активных форм кислорода и развитие окислительного стресса в условиях глюкозотоксичности являются общими механизмами как повреждения нервной ткани, так и сосудистых осложнений [17].

Центральная и периферическая нервная система у больных СД поражаются при относительно небольшой длительности заболевания. Так, через шесть лет после выявления СД 2 типа у 21% пациентов регистрируются ЦВЗ [18]. Признаки полинейропатии могут наблюдаться еще на стадии предиабета. В дебюте СД 2 типа проявления диабетической полинейропатии (ДПН) отмечаются у 20% больных [19].

Диабетическая полинейропатия также ассоциируется с возрастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний, в том числе инсульта [20]. Более того, диабетическая автономная нейропатия является независимым фактором риска острого нарушения мозгового кровообращения, в том числе за счет нарушения регуляции церебрального кровотока в сочетании с ангиопатией [21].

Как было отмечено, ДПН – самое частое осложнение СД. Именно СД является ведущей причиной развития периферических нейропатий [22]. У больных СД чаще

встречается билатеральное и симметричное поражение нервов нижних конечностей с градиентом выраженности нарушений от дистальных отделов до проксимальных. В ряде случаев аналогичный паттерн симптомов регистрируется уже на стадии предиабета [23]. Следует отметить, что при ДПН в первую очередь поражаются сенсорные нервы. Характерными симптомами являются боль, жжение, парестезии, онемение, аллодиния (боли при соприкосновении ног с бельем, одеждой и т.д.), гипералгезия (усиление чувствительности к болевым раздражителям). По мере прогрессирования заболевания могут поражаться нервы верхних конечностей. В тяжелых случаях в патологический процесс вовлекаются периферические нервы туловища. Клинически это проявляется снижением чувствительности кожи в области груди и живота [24]. При ДПН изменения поверхностной чувствительности превосходят таковые глубокой чувствительности.

С течением времени в патологический процесс вовлекаются двигательные нервы [12]. При сенситивно-атактических формах полинейропатии преимущественно поражаются чувствительные и проприоцептивные волокна.

Прогрессирование повреждения периферических нервов может привести к потере всех видов чувствительности. Нераспознавание повреждений связано с повышенным риском изъязвлений и инфицирования. В результате создаются благоприятные условия для формирования глубоких язв с вовлечением в процесс костной ткани и развития гангрены, в том числе в отсутствие боли. У больных СД нетравматическая ампутация конечности проводится в 10–20 раз чаще, чем у лиц, не страдающих СД [25].

На долю болевой формы ДПН приходится от 40 до 50% случаев. Таковая ассоциируется со значительным снижением качества жизни пациентов [26].

У пациентов с СД, перенесших нарушение мозгового кровообращения, при наличии чувствительных,



двигательных, когнитивных и речевых нарушений важность сопутствующей полинейропатии может быть недооценена, а диагностика – затруднена. В таких ситуациях для определения функционального состояния периферических нервных волокон и ведущего механизма их повреждения проводится электронейромиография. В научных исследованиях используется пункционная биопсия кожи с количественной оценкой плотности интраэпидермальных нервных волокон [27]. Однако данный инвазивный патоморфологический метод не получил широкого распространения в рутинной практике.

На сегодняшний день эффективные стратегии терапии ДПН имеют такую же значимость, как и методы профилактики инсультов и деменции [28].

Для предупреждения развития осложнений СД прежде всего необходимо достижение и поддержание целевых показателей углеводного обмена. Однако очень часто этого бывает недостаточно. Так, Кокрановский анализ и два метаанализа не подтвердили влияния строгого контроля глюкозы на снижение частоты инсультов у больных СД [29, 30]. Интенсификация сахароснижающей терапии для профилактики развития ДПН эффективна только у пациентов с СД 1 типа [31]. В то же время у пациентов с СД 2 типа улучшение гликемического контроля не способствует снижению риска развития и прогрессирования ДПН [32, 33].

К значительному уменьшению проявлений ДПН приводит изменение образа жизни. Прежде всего на это влияет снижение массы тела [34]. Необходимо отметить, что добиться уменьшения массы тела у коморбидного больного с двигательным дефицитом и в ряде случаев с нарушением когнитивных функций достаточно сложно.

Методы лечения ДПН, в отношении которых собрана доказательная база, включают использование ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, прегабалина (окскарбазепина), атипичных опиоидов (трамадола, тапентадола), ботули-

нического токсина, альфа-липоевой кислоты и стимуляцию спинного мозга (инвазивный метод) [35].

Наиболее изученными являются препараты природного антиоксиданта – альфа-липоевой кислоты (АЛК). Их эффективность подтверждена как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях.

Биологические функции АЛК разнообразны. Она обеспечивает противовоспалительную и антиоксидантную защиту, инактивацию активных форм кислорода, хелатирование переходных ионов металлов (Fe и Cu) и модулирование сигнала NF-κB. Антиоксидантная активность АЛК реализуется за счет транскрипции генов, которые участвуют в синтезе глутатиона, а также за счет регенерации других антиоксидантов – витаминов С и Е, цитозольного глутатиона из их окисленных форм [36]. Геномная регуляция антиоксидантной и противовоспалительной защиты обеспечивает синтез достаточного количества АЛК, однако при старении организма или наличии СД этот процесс нарушается [37].

Согласно результатам экспериментальных исследований, использование АЛК приводит к снижению уровня маркеров окислительного стресса, усилению активности антиоксидантных ферментов, улучшению эндоневрального кровотока и увеличению скорости распространения возбуждения по нерву [38].

Клиническая эффективность АЛК подтверждена в ряде контролируемых рандомизированных исследований [39]. Как в метаанализе 27 клинических исследований разных препаратов и методов для лечения ДПН, в который было включено шесть плацебоконтролируемых исследований с использованием АЛК, так и в более раннем метаанализе (исследования ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN 2) установлено, что терапия АЛК в дозе 600 мг уменьшала проявления ДПН [40, 41]. Особый интерес представляют результаты исследования NATHAN 1. У пациентов с СД и ДПН терапия АЛК в течение четырех лет оказалась эффективнее,

чем применение плацебо. Эффективность оценивалась не только по клиническим шкалам, но и по результатам исследования вариабельности сердечного ритма, а также электрофизиологических тестов. Так, у пациентов, получавших терапию АЛК, отмечен значимый регресс проявлений ДПН. В группе плацебо, наоборот, – нарастание неврологических нарушений [42]. Полученные результаты позволили сделать вывод: длительное применение АЛК замедляет прогрессирование полинейропатии у пациентов с СД.

Результаты применения АЛК при ДПН расцениваются как эффекты, изменяющие течение заболевания [43, 44]. При этом терапия АЛК характеризуется хорошим профилем безопасности.

Преимуществом АЛК является возможность применения в комбинации с препаратами, купирующими боль [45].

В современных рекомендациях Международной федерации диабета отмечено, что проведенные исследования доказывают целесообразность применения АЛК у пациентов с ДПН [46].

В последнее время все чаще проводят исследования, посвященные возможностям применения АЛК в комплексном лечении заболеваний не только периферической, но и центральной нервной системы. Речь, в частности, идет о болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, остром нарушении мозгового кровообращения и нейротравмах. В условиях избыточной продукции свободных радикалов происходит повреждение липидов клеточных мембран, протеинов и ДНК, в головном мозге и нервной ткани – глиальных клеток и нейронов. Повреждения, вызванные активными формами кислорода и азота, обуславливают как немедленную, так и отсроченную гибель нейронов. Это в конечном итоге приводит к развитию хронических форм цереброваскулярной патологии. Таким образом, с патофизиологической точки зрения интерес к антиоксидантной терапии очевиден.



Установлено, что сахарный диабет ухудшает исходы инсульта [47]. Известно, что воспалительный ответ играет важную роль в патогенезе ЦВЗ [48]. При ишемии мозга провоспалительные медиаторы, такие как интерлейкин (IL) 1 $\beta$ , 6 и TNF- $\alpha$ , индуцируют инфильтрацию пенумбры нейтрофилами, что способствует нарастанию неврологических нарушений [49].

Микроглия также определяет процессы воспаления головного мозга. Важную роль в воспалительном ответе играет ее активация, которая характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ . Другой фенотип активации микроглии связан с протективной и репаративной функциями, уменьшением воспаления.

Считается, что под воздействием некоторых веществ воспалительная реакция может быть подавлена, а пострадавшие неврологические функции – улучшены путем модуляции фенотипа микроглии [50, 51]. АЛК индуцирует поляризацию микроглии, модулирует экспрессию IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10 и уменьшает активацию NF- $\kappa$ B. Модуляция микроглиального фенотипа в настоящее время рассматривается в качестве инновационного подхода к лечению инсульта [52].

Согласно результатам исследования *in vivo*, введение АЛК приводит к уменьшению объема инфаркта мозга и значительно улучшает неврологический исход. В контексте

этих данных очень показательны результаты клинических исследований по применению АЛК у пациентов с СД и острым ишемическим инсультом, получавших реперфузионную терапию. Добавление АЛК к стандартной схеме лечения ассоциировалось с уменьшением частоты геморрагической трансформации и лучшим функциональным исходом как через три месяца, так и через год [53].

Влияние АЛК на восстановление функций связывают с выраженным антиоксидантным действием [54–56].

Один из механизмов, объясняющих нейропротективное воздействие АЛК, – влияние на метаболизм кальция. Последний играет важную роль в нейрональном повреждении в условиях ишемии.

Другим механизмом реализации нейропротективных свойств АЛК является усиление нейропролиферации за счет увеличения экспрессии нестина (маркера прогениторных клеток центральной нервной системы) и глиального фибриллярного кислого протеина (белка цитоскелета, представляющего собой основной промежуточный филамент в зрелых астроцитах центральной нервной системы) [36].

В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования было продемонстрировано, что у пациентов, перенесших инсульт, терапия АЛК способствовала снижению кардиоваскулярного риска [57]. Поэтому

применение АЛК рассматривается как протективная терапевтическая стратегия не только для пациентов с ДПН, но и для лиц с острой или хронической цереброваскулярной патологией [36].

Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований свидетельствует об универсальности антиоксидантного действия АЛК в сосудистом русле и цитоплазме клеточных структур. Поскольку АЛК способна влиять на воспаление, апоптоз, кровоток, эндотелиальную дисфункцию, активацию нейротрансмиттеров, метаболические процессы, ее можно рассматривать как потенциальное лекарственное средство при различных патологических состояниях.

Высокая эффективность, хорошая переносимость, отсутствие или незначительная выраженность побочных эффектов являются определяющими факторами при выборе альфа-липоевой кислоты для лечения больных с поражениями периферической нервной системы, хроническими заболеваниями печени, интоксикациями.

Однако на сегодняшний день основным показанием для назначения АЛК являются осложнения, связанные с нарушением обмена глюкозы, в первую очередь диабетические полинейропатии.

Эффекты АЛК продолжают изучаться на моделях *in vivo* в таких клинических ситуациях, как сахарный диабет, ишемия, реперфузия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия. ❁

## Литература

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. М., 2019.
2. Vangen-Lønne A.M., Wilsgaard T., Johnsen S.H. et al. Declining incidence of ischemic stroke: what is the impact of changing risk factors? The Tromsø Study 1995 to 2012 // *Stroke*. 2017. Vol. 48. № 3. P. 544–550.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет*. 2018. Т. 21. № 3. С. 144–159.
4. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. Vol. 14. № 10. P. 591–604.
5. Unmar Y., Zafar M.I., Gao F. Factors associated with peripheral neuropathy in type 2 diabetes: subclinical versus confirmed neuropathy // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2017. Vol. 37. № 3. P. 337–342.
6. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R. et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 139. P. 147–154.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Терапевтический архив*. 2015. Т. 87. № 10. С. 4–10.

Эндокринология



8. Rhee S.Y., Kim Y.S. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications // *Diabetes Metab. J.* 2018. Vol. 42. № 3. P. 188–195.
9. Saad M.I., Abdelkhalek T.M., Saleh M.M. et al. Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells // *Endocrine.* 2015. Vol. 50. № 3. P. 537–567.
10. Paneni F., Volpe M., Lüscher T.F., Cosentino F. SIRT1, p66(Shc), and Set7/9 in vascular hyperglycemic memory: bringing all the strands together // *Diabetes.* 2013. Vol. 62. № 6. P. 1800–1807.
11. Kamada H., Yu F., Nito C., Chan P.H. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction // *Stroke.* 2007. Vol. 38. № 3. P. 1044–1049.
12. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
13. Bruschi L., da Rocha D., Filho E. et al. Diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy // *Open J. Endocr. Metab. Dis.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 12–21.
14. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. et al. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. № 10. P. 953–961.
15. Sekido H., Suzuki T., Jomori T. et al. Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 320. № 1. P. 241–248.
16. Giri B., Dey S., Das T. et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: an update on glucose toxicity // *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 107. P. 306–328.
17. Siracuse J.J., Chaikof E.L. The pathogenesis of diabetic atherosclerosis // *Diabetes and Peripheral Vascular Disease* / ed. G.V. Shrikhande, J.F. McKinsey. 2012.
18. Weng W., Liang Y., Kimball E.S. et al. Longitudinal changes in medical services and related costs in a single cohort of patients newly diagnosed with type 2 diabetes, 2006 to 2012 // *Clin. Ther.* 2016. Vol. 38. № 6. P. 1314–1326.
19. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome // *J. Diabetes Investig.* 2017. Vol. 8. № 5. P. 646–655.
20. Brownrigg J.R., de Lusignan S., McGovern A. et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus // *Heart.* 2014. Vol. 100. № 23. P. 1837–1843.
21. Cohen J.A., Estacio R.O., Lundgren R.A. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes // *Auton. Neurosci.* 2003. Vol. 108. № 1–2. P. 73–78.
22. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain // *Neuron.* 2017. Vol. 93. № 6. P. 1296–1313.
23. Lee C.C., Perkins B.A., Kayaniyil S. et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the PROMISE Cohort // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 5. P. 793–800.
24. Аметов А.С., Черникова Н.А. Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом // *Медицинский совет.* 2016. № 8. С. 54–57.
25. Moxey P.W., Gogalniceanu P., Hincliffe R.J. et al. Lower extremity amputations – a review of global variability in incidence // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 10. P. 1144–1153.
26. Didangelos T., Doupis J., Veves A. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. Vol. 126. P. 53–61.
27. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society // *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17. № 7. P. 903–912.
28. Eberhardt O., Topka H. Neurological outcomes of antidiabetic therapy: what the neurologist should know // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017. Vol. 158. P. 60–66.
29. Marso S.P., Kennedy K.F., House J.A., McGuire D.K. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2010. Vol. 7. № 2. P. 119–130.
30. Fang H.J., Zhou Y.H., Tian Y.J. et al. Effects of intensive glucose lowering in treatment of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of data from 58,160 patients in 13 randomized controlled trials // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 218. P. 50–58.
31. Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
32. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials // *Curr. Diab. Rep.* 2014. Vol. 14. № 9. ID 528.
33. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
34. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. № 6. P. 980–988.
35. Dy S.M., Bennett W.L., Sharma R. et al. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy [Internet] // [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28749633](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28749633).
36. Seifjar F., Khalili M., Khaledyan H. et al.  $\alpha$ -Lipoic acid, functional fatty acid, as a novel therapeutic alternative for central nervous system diseases: a review // *Nutr. Neurosci.* 2017. P. 1–11.
37. Park S., Karunakaran U., Jeoung N.H. et al. Physiological effect and therapeutic application of alpha lipoic acid // *Curr. Med. Chem.* 2014. Vol. 21. № 32. P. 3636–3645.
38. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, ener-



- gy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.
39. Rochette L., Ghibu S., Muresan A. et al. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1021–1027.
  40. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W. et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 2016. Vol. 33. № 11. P. 1466–1476.
  41. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
  42. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
  43. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* // *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
  44. Строчков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Бариннов А.Н. Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии альфа-липоевой кислотой с точки зрения доказательной медицины // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. Выпуск 4. Неврология и психиатрия. № 1. С. 32–38.
  45. Брезовский В.Б., Храмили В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2015. Т. 9. №1. С. 60–68.
  46. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: a guide for healthcare professionals // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 127. P. 285–287.
  47. Антонова К.В., Танашиян М.М., Романцова Т.И., Максимова М.Ю. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т. 13. № 2. С. 20–24.
  48. Mizuma A., Yenari M.A. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke // *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8. ID 467.
  49. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells // *J. Leukoc. Biol.* 2010. Vol. 87. № 5. P. 779–789.
  50. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke // *Prog. Neurobiol.* 2016. Vol. 142. P. 23–44.
  51. Zhao S.C., Ma L.S., Chu Z.H. et al. Regulation of microglial activation in stroke // *Acta Pharmacol. Sin.* 2017. Vol. 38. № 4. P. 445–458.
  52. Wang Q., Lv C., Sun Y. et al. The role of alpha-lipoic acid in the pathomechanism of acute ischemic stroke // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 48. № 1. P. 42–53.
  53. Choi K.H., Park M.S., Kim J.T. et al. Lipoic acid use and functional outcomes after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and diabetes // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 9. ID e0163484.
  54. Lv C., Maharjan S., Wang Q. et al.  $\alpha$ -Lipoic acid promotes neurological recovery after ischemic stroke by activating the Nrf2/HO-1 pathway to attenuate oxidative damage // *Cell. Physiol. Biochem.* 2017. Vol. 43. № 3. P. 1273–1287.
  55. Choi K.H., Park M.S., Kim H.S. et al. Alpha-lipoic acid treatment is neurorestorative and promotes functional recovery after stroke in rats // *Mol. Brain*. 2015. Vol. 8. ID 9.
  56. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications // *Curr. Top. Med. Chem.* 2015. Vol. 15. № 5. P. 458–483.
  57. Mohammadi V., Khorvash F., Feizi A., Askari G. Does alpha-lipoic acid supplementation modulate cardiovascular risk factors in patients with stroke? A randomized, double-blind clinical trial // *Int. J. Prev. Med.* 2018. Vol. 9. ID 34.

## Central and Peripheral Nervous System Damage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

K.V. Antonova, PhD, O.V. Lagoda, PhD

Scientific Center of Neurology

Contact person: Kseniya Valentinovna Antonova, kseniya.antonova@mail.ru

*Diabetes mellitus is characterized by chronic hyperglycemia. In conditions of glucose toxicity there is the excessive producing of reactive oxygen forms, which leads to damage to nervous tissue and blood vessels. As a result, diabetic polyneuropathy and cerebrovascular diseases develop.*

*Diabetic polyneuropathy is recognized as the most frequent specific complication of diabetes. Its diagnosis can be difficult in the presence of sensitive, motor, cognitive and speech disorders in patients with cerebrovascular disease. Modern strategies for the treatment of diabetic polyneuropathy offer the application of antioxidant drugs, especially alpha lipoic acid.*

*The article discusses the possibilities and prospects of alpha lipoic acid use in the cases of diabetic polyneuropathy and cerebrovascular diseases.*

**Key words:** diabetes mellitus, cerebrovascular diseases, diabetic polyneuropathy, antioxidant, alpha lipoic acid

Эндокринология